

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication : 2 792 725

(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : 99 05226

⑤1 Int Cl<sup>7</sup> : G 01 N 21/51, G 01 N 21/64, 35/02 // C 12 M 1/06

①2

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 23.04.99.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 27.10.00 Bulletin 00/43.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : JUNIOR INSTRUMENTS Société ano-  
nyme — FR.

⑦2 Inventeur(s) : ABOU SALEH KHALED, FERE  
PATRICK et ROUSSEAU ALAIN.

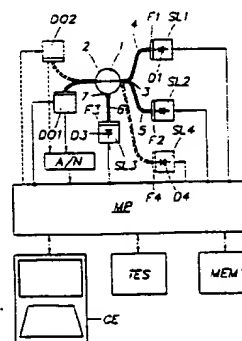
⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : CABINET MOUTARD.

⑤4 PROCÉDE ET DISPOSITIF POUR LA DETECTION DE VARIATIONS DE PROPRIÉTÉS OPTIQUES D'UN  
ÉCHANTILLON LIQUIDE DANS UN PROCESSUS D'ANALYSE.

⑤7 Le procédé selon l'invention consiste à effectuer au  
cours d'une période de temps comprise entre 1 ms et 10 ms  
une première mesure de type turbidimétrique utilisant une  
première impulsion lumineuse émanant d'une première  
source (SL<sub>1</sub>) qui émet dans une première gamme de fré-  
quence, une seconde mesure d'intensité transmise en ré-  
ponse à une seconde impulsion lumineuse émanant d'une  
seconde source (SL<sub>2</sub>) qui émet dans une seconde gamme  
de fréquence et, éventuellement, une détermination de la  
fluorescence de l'échantillon.

L'invention s'applique aussi bien à un processus d'ana-  
lyse biologique qu'à des analyses hémostatiques.



FR 2 792 725 - A1



5

- 10 La présente invention concerne un procédé et un dispositif pour la détection de variations de propriétés optiques d'un échantillon, telles que, par exemple, une variation colorimétrique obtenue au cours d'un processus d'analyse chimique et/ou biologique.
- 15 Elle s'applique notamment à la détection de la présence ou de l'absence de micro-organismes tels que des bactéries ou des levures dans un échantillon liquide d'un matériau biologique.

Elle convient tout particulièrement, mais non exclusivement, à une détection

20 de ce type dans un processus d'analyse biologique tel que décrit dans la demande WO 96/29427 comportant une phase de séparation "sur gel" consistant à :

- introduire un échantillon liquide dans un tube de centrifugation, au-dessus
- 25 d'un système gélifié préalablement introduit dans le tube, ce système étant conçu de manière à séparer les micro-organismes présents dans l'échantillon en fonction de leur taille et comprenant un milieu de culture propice au développement des micro-organismes et un réactif apte à induire une variation de mesure optique détectable ;
- 30 - centrifuger le contenu du tube de manière à provoquer la migration des micro-organismes présents dans l'échantillon, dans le système gélifié et y promouvoir leur développement ;

- révéler la présence ou l'absence des micro-organismes dans ledit système par une détection de la susdite variation de mesure optique.

Jusqu'ici, cette détection s'effectuait visuellement et comportait donc tous les  
5 inconvénients de ce type de détection.

L'invention s'applique également dans d'autres domaines, dont notamment celui de l'hémostase. Elle peut ainsi être utilisée dans un procédé pour mesurer le temps de coagulation du sang tel que décrit dans le brevet US 4 918 984  
10 déposé au nom de la Société Serbio, qui comporte une mesure densitométrique couplée à une détermination du temps de coagulation d'un échantillon de plasma sanguin. Dans cet exemple, ces deux mesures sont obtenues au moyen d'un dispositif comprenant, de part et d'autre d'un récipient transparent l'échantillon, d'une part, un dispositif d'éclairage et, d'autre part, un  
15 photodétecteur devant lequel est placé un filtre optique passe-bande, ce photodétecteur étant connecté à un circuit électronique de traitement.

Ultérieurement, en vue d'améliorer ce dispositif, on a en outre prévu :

- 20 - d'une part, un dispositif de filtrage comprenant plusieurs filtres lumineux mobiles pouvant être amenés successivement dans le trajet du faisceau lumineux émis par la lampe à incandescence (dispositif d'éclairage), et
- d'autre part, un circuit d'échantillonnage apte à prélever des échantillons du signal de mesure délivré par le photodétecteur, en synchronisme avec le  
25 défilement des filtres et à associer à chaque échantillon un identifiant correspondant au filtre utilisé lors de l'échantillonnage.

En théorie, cette solution est susceptible de permettre de suivre en temps réel les variations du faisceau détecté pour chacune des plages de longueurs d'onde  
30 des filtres.

En réalité, elle ne permet pas d'obtenir des résultats satisfaisants principalement en raison de la période de défilement des filtres qui demeure relativement importante (sans qu'il soit envisageable de la réduire) et qui conduit à un échantillonnage à une périodicité de l'ordre de 2 s. Il est clair que  
5 compte tenu de cette périodicité et du décalage temporel des signaux détectés, les comparaisons effectuées entre ces signaux deviennent douteuses et, de toute façon, l'erreur sur la localisation du virage demeure relativement importante. En outre, en raison de la partie électromécanique qu'elle fait intervenir, cette solution est relativement coûteuse et nécessite une  
10 maintenance relativement lourde.

L'invention a donc également pour but de résoudre ces problèmes de lenteur, maintenance et mécanique lourde.

15 Elle propose donc un procédé de détection de type statique et sans maintenance consistant à exécuter, au cours d'une période de temps relativement courte, de l'ordre de la milliseconde à la dizaine de millisecondes, une séquence opératoire comprenant les étapes suivantes :

- 20 - une première exposition de l'échantillon à une première impulsion lumineuse incidente dont les ondes lumineuses sont comprises dans une première gamme de fréquence, cette impulsion étant émise par une première source lumineuse optoélectronique,
- une première mesure de type turbidimétrique par un premier détecteur  
25 optoélectronique situé sensiblement dans l'axe de ladite impulsion incidente de l'intensité lumineuse transmise de ladite impulsion, après son passage au travers dudit échantillon,
- le stockage du résultat de cette première mesure dans une mémoire,
- l'exposition de l'échantillon à une seconde impulsion lumineuse incidente  
30 présentant sensiblement la même incidence que la première, dont les ondes

lumineuses sont comprises dans une deuxième gamme de fréquence, cette impulsion étant émise par une seconde source lumineuse optoélectronique,

- une seconde mesure de type turbidimétrique par ledit premier détecteur de l'intensité lumineuse de ladite seconde impulsion après son passage au travers dudit échantillon,
- le stockage, dans ladite mémoire, du résultat de cette seconde mesure.

Avantageusement, la durée des susdites impulsions lumineuses pourra aller d'un dixième de milliseconde à quelques millisecondes.

Ce procédé comprend en outre pendant ou après la susdite période, l'analyse des résultats stockés dans ladite mémoire. Avantageusement, le susdit détecteur sera de type spectrophotographique de manière à pouvoir effectuer une mesure de la fluorescence de l'échantillon.

Cette mesure de fluorescence pourra être en outre conjuguée avec une analyse de type néphélométrique prenant en compte les propriétés de diffusion optique de l'échantillon.

Ainsi, dans le cas de la détection de la présence de bactéries, il devient possible de réaliser une table de vérité permettant d'exploiter les variations de propriété optique de l'échantillon mesurées par les détecteurs et d'en déduire une indication sur l'importance des populations de bactéries, étant entendu que :

- un nombre peu élevé de bactéries se traduit par une fluorescence,
- une augmentation des bactéries engendre une diminution de la fluorescence, l'échantillon devenant transparent,
- un nombre élevé de bactéries engendre un état non transparent, non fluorescent décelable par la mesure néphélométrique.

Grâce à ces dispositions, les différentes mesures qui sont pratiquement simultanées (période de mesure très courte) sont effectuées dans les mêmes conditions, et donc sont très sûres. En outre, l'interprétation des résultats de mesure est beaucoup moins aléatoire et l'on n'a plus à redouter de faux  
5 négatifs.

Un mode d'exécution d'un dispositif pour la mise en oeuvre du procédé selon l'invention sera décrit ci-après, à titre d'exemple non limitatif, avec référence aux dessins annexés dans lesquels :

10

La figure 1 est une représentation schématique illustrant le principe d'un dispositif de détection des variations de propriétés optiques d'un échantillon en présence d'un réactif ;

15

La figure 2 est une représentation schématique du détecteur spectrophotométrique utilisé dans le dispositif de la figure 1 ;

La figure 3 est un diagramme illustrant le principe d'une détection simplifiée de la fluorescence de l'échantillon ;

20

La figure 4 est un diagramme temporel d'une séquence de mesure réalisée dans une période de mesure par le dispositif de la figure 1 ;

25

La figure 5 est une table de vérité utilisée pour exploiter les résultats des mesures effectuées par le dispositif ;

30

La figure 6 est une représentation schématique d'un appareil d'analyse automatique utilisant un dispositif de détection selon l'invention pour effectuer des analyses biochimiques en hémostasie.



Dans l'exemple illustré sur les figures 1 à 4, l'échantillon 1 que l'on désire analyser est contenu dans un récipient transparent 2, par exemple un tube à essai, axé perpendiculairement à l'axe d'un montage optique comprenant un système d'émission d'un faisceau lumineux incident comprenant, d'une part, au moins deux sources lumineuses  $SL_1$ ,  $SL_2$  reliées à une tête d'émission 3 située au voisinage du tube 2, par l'intermédiaire de deux guides optiques respectifs 4, 5 constitués chacun par une fibre optique et, d'autre part, une troisième source lumineuse  $SL_3$  reliée par un guide optique 6 à une tête d'émission 7 axée perpendiculairement à l'axe de la tête 3. Au moins une source lumineuse  $SL_4$  supplémentaire, représentée en traits interrompus, pourra être reliée à la tête d'émission 3 par l'intermédiaire d'un guide d'onde correspondant.

Les sources lumineuses  $SL_1$ ,  $SL_2$ ,  $SL_4$  sont constituées par des diodes électroluminescentes dont le rayonnement lumineux est filtré par des filtres  $F_1$ ,  $F_2$ ,  $F_4$  respectivement rouge (entre 600 nm et 700 nm) pour la source  $SL_1$  et vert (entre 550 nm et 650 nm) pour la source  $SL_2$ . De même, la source  $SL_3$  comprend une diode  $D_3$  et un filtre rouge  $F_3$ .

Les diodes  $D_1$  à  $D_4$  sont pilotées par un microprocesseur MP de manière à émettre des impulsions lumineuses successives par exemple de 2 ms, au cours d'une période de mesure, par exemple de 10 ms.

Le dispositif comprend par ailleurs au moins un circuit de détection DO, ici deux circuits  $DO_1$ ,  $DO_2$  reliés à une tête de réception 3' par deux fibres respectives disposées dans l'axe de la tête d'émission 3, du côté du tube 2 situé à l'opposé de ladite tête 3.

Les détecteurs  $DO_1$ ,  $DO_2$  comprenant chacun une photodiode associée à un filtre sont pilotés par le microprocesseur de manière à prélever des échantillons de mesure pendant la période d'émission des diodes  $D_1$  à  $D_4$  et de leur attribuer un identifiant.

Les signaux de mesure produits par les détecteurs  $DO_1$ ,  $DO_2$  sont numérisés par l'intermédiaire d'un convertisseur analogique/numérique A/N avant d'être appliqués au microprocesseur MP.

5

Bien entendu, le microprocesseur MP est associé à des périphériques tels que, par exemple, une console clavier/écran CE, un terminal d'entrée/sortie TES par exemple de type RS232, et une unité de mémoire MEM.

- 10 Dans l'exemple représenté sur la figure 2, le détecteur DO qui peut se substituer aux détecteurs  $DO_1$ ,  $DO_2$  est de type spectrophotométrique. Il se compose d'un objectif OF qui permet de projeter à l'infini le faisceau lumineux produit par la tête 3 ou obtenu par diffusion de la lumière produite par la tête 7 sur un élément dispersif ED tel qu'un prisme ou un réseau par l'intermédiaire  
15 d'un filtre F'.

La lumière dispersée par l'élément ED est alors détectée par une barrette d'éléments photosensibles EP, par exemple une barrette de type CCD pilotée par le microprocesseur MP.

20

Grâce à cette disposition, il devient possible d'obtenir le spectre de la lumière transmise au travers de l'échantillon ou diffusée par celui-ci et de déterminer en outre la fluorescence de l'échantillon (qui présente un pic dont la longueur d'onde est décalée par rapport à celle de la lumière incidente).

25

Sur la figure 2, on a représenté un diagramme d'intensité lumineuse en fonction de la longueur d'onde faisant apparaître un décalage d'environ 50 nm entre un faisceau de lumière incident provenant de la tête 3 et transmis au travers de l'échantillon (pic  $P_1$ ) et la lumière émise par fluorescence (pic  $P_2$ ).

30

L'invention ne se limite pas à un tel détecteur spectrophotométrique pour mesurer la fluorescence.

En effet, il est possible d'effectuer un grand nombre de mesures en utilisant des combinaisons appropriées de filtres associées aux sources lumineuses  $SL_1$  à  $SL_4$  et aux détecteurs  $DO_1$ ,  $DO_2$ .

5

Ainsi, pour effectuer une mesure de fluorescence, il sera possible d'associer à l'une des sources  $SL_1$ ,  $SL_2$ ,  $SL_4$  par exemple à la source  $SL_4$ , un filtre passe-bas  $F_4$  qui accentue la lumière verte mais ne laisse pas passer la lumière bleue, et de prévoir un détecteur, par exemple le détecteur  $DO_2$  équipé d'un filtre de type passe-haut qui laisse passer la lumière bleue engendrée par la fluorescence.

10

Le diagramme illustré sur la figure 3 (intensité lumineuse  $I$  fonction de la longueur d'onde  $nm$  montre schématiquement :

15

- la réponse  $R_1$  de la diode électroluminescente de la source  $SL_4$  à une impulsion électrique,
- la courbe du filtre passe-bas PB associé à la diode électroluminescente,
- la lumière transmise au détecteur  $DO_2$  après passage au travers de l'échantillon, la fréquence de cette lumière étant décalée vers le bleu du fait de la fluorescence (courbe  $R_2$ ),
- la courbe du filtre passe-haut PH associée au détecteur  $DO_2$  qui laisse passer la lumière bleue engendrée par fluorescence.

20

25 Le détecteur  $DO_1$  pourra alors consister en une simple photodiode servant à effectuer les mesures turbidimétriques et néphélométriques.

30

Comme précédemment mentionné, le microprocesseur MP commande une succession de séquences de mesure comprenant chacune, à l'intérieur d'une période de mesure très courte  $T$ , par exemple de l'ordre de 10 ms, trois impulsions lumineuses de faible durée  $d$ , de l'ordre de 2 ms, la première impulsion  $IL_1$  étant engendrée par la source  $SL_1$ , la deuxième impulsion  $IL_2$

étant engendrée par la source  $SL_2$ , tandis que la troisième impulsion lumineuse  $IL_3$  est engendrée par la source  $SL_3$  (figure 4).

Au cours de ces trois impulsions lumineuses, sous la commande du microprocesseur MP, le détecteur DO prélève trois échantillons de mesure respectifs, à savoir :

- un premier échantillon  $E_1$  à partir duquel sont déterminées :
  - l'intensité  $IT_1$  de lumière rouge transmise, en provenant de la source  $SL_1$  (longueur d'onde 590 nm),
  - l'intensité  $IF_1$  de lumière émise par fluorescence, dont la longueur d'onde se trouve décalée par rapport à la lumière incidente, par exemple d'une valeur de 50 nm,
- un deuxième échantillon  $E_2$  à partir duquel sont déterminées :
  - l'intensité lumineuse transmise  $IT$  en provenance de la source  $SL_2$  pour une longueur d'onde de 540 nm et, éventuellement,
  - l'intensité de lumière émise par fluorescence,
- un troisième échantillon  $E_3$  permettant de déterminer l'intensité lumineuse diffusée à la suite de l'éclairement par la source  $SL_3$  (mesure néphélométrique).

Ces différentes mesures permettent de déterminer d'une façon relativement précise et sans risque de faux négatif les variations de propriétés optiques et, en particulier, le virage de l'échantillon par exemple sous l'effet des sécrétions enzymatiques des bactéries sur un substrat chromogène, étant entendu que :

- lorsque le nombre de bactéries est faible, on obtient un signal fluorescent important ;

- lorsque le nombre de bactéries s'élève, la fluorescence diminue, tandis que l'échantillon demeure transparent ;
- en présence d'un nombre important de bactéries, l'échantillon devient opaque et diffuse le rayonnement lumineux incident ; ce signal néphélométrique devient prépondérant ;
- les intensités détectées des lumières émises par les deux sources  $SL_1$ ,  $SL_2$  varient à l'inverse l'une de l'autre en fonction de la couleur de l'échantillon et donc de l'importance de la population bactérienne.

La figure 5 montre un exemple de table de vérité simplifiée prenant en compte trois états logiques des valeurs mesurées, à savoir : l'état -1 qui correspond à des valeurs mesurées inférieures à une valeur de seuil inférieur  $S_-$ , un état 0 qui correspond à des valeurs mesurées comprises entre le seuil inférieur  $S_-$  et un seuil supérieur  $S_+$ , et l'état +1 qui correspond à des valeurs mesurées supérieures au seuil supérieur  $S_+$ .

Il est clair qu'en choisissant convenablement les seuils  $S_+$  et  $S_-$ , la détection du virage de l'échantillon sera obtenue par la détection de passage simultané à 0 des valeurs des paramètres LB, LV, N et F.

Avantageusement, un dispositif analogue à celui précédemment décrit pourra équiper un appareil d'analyse hémostatique automatique du type de celui décrit dans la demande de brevet FR No 98 07484, déposée le 10 juin 1998, au nom de la Demanderesse, et dont une représentation schématique est indiquée sur la figure 6.

Cet appareil fait intervenir une pluralité de cuvettes C transparentes destinées à contenir chacune un échantillon liquide à analyser. Ces cuvettes C sont fixées sur une bande support B défilant successivement dans un poste d'incision 23 de la bande B, un poste de pipetage 24, un poste de détection 25 équipé d'un

dispositif du type de celui représenté sur la figure 1, et un poste 26 de récupération de la bande B munie de ses cuvettes C usagées.

- Le poste de pipetage 24 est desservi par une pipette verticale 30 mobile en hauteur. Cette pipette 30 est fixée à l'une des extrémités d'un bras 31 monté rotatif autour d'un axe vertical 32 de manière à pouvoir être amené par rotation, successivement à l'aire de pipetage 24 à une aire de rinçage 33 et à deux aires de prélèvement 34, 35.
- 10 Les aires de prélèvement 34, 35 sont situées dans le trajet de récipients  $R_1$ ,  $R_2$  portés par deux carrousels respectifs  $CR_1$ ,  $CR_2$  mobiles en rotation autour de deux axes verticaux 37, 38 commandés par deux servomoteurs, l'un des carrousels  $CR_1$  étant destiné à contenir les récipients  $R_1$  d'échantillons, tandis que l'autre  $CR_2$  contient des récipients  $R_2$  affectés aux réactifs utilisables dans
- 15 le cadre des analyses que l'on veut effectuer.

Le processeur P commande des séquences de pipetage comportant successivement :

- 20 - un rinçage préalable de la pipette 30,  
- le prélèvement d'une dose d'échantillon contenu dans l'un des récipients  $R_1$  du carrousel  $CR_1$ ,  
- l'injection de cette dose dans une cuvette C située dans le poste de pipetage 24,
- 25 - le rinçage de la pipette 30,  
- le prélèvement d'une dose de réactif contenu dans l'un des récipients  $R_2$  du carrousel  $CR_2$ ,  
- l'injection de cette dose de réactif dans la cuvette C,
- 30 - le déclenchement d'au moins une séquence de mesures telle que celle précédemment décrite, en vue d'effectuer la détection d'un virage et/ou une évaluation quantitative d'un ou plusieurs constituants de l'échantillon.

## Revendications

1. Procédé pour la détection d'une variation des propriétés optiques d'un échantillon liquide à analyser,

5 caractérisé en ce qu'il consiste à exécuter, au cours d'une période de temps relativement courte, de l'ordre de la milliseconde à la dizaine de millisecondes, une séquence opératoire comprenant au moins les étapes suivantes :

- 10 - une première exposition de l'échantillon à une première impulsion lumineuse incidente ( $IL_1$ ) dont les ondes lumineuses sont comprises dans une première gamme de fréquence, cette impulsion ( $IL_1$ ) étant émise par une première source lumineuse optoélectronique ( $SL_1$ ),
- une première mesure de type turbidimétrique, par un détecteur optoélectronique (DO) situé sensiblement dans l'axe de ladite première
- 15 impulsion incidente ( $IL_1$ ) de l'intensité lumineuse transmise de ladite première impulsion, après son passage au travers dudit échantillon,
- le stockage du résultat de cette première mesure dans une mémoire (MEM),
- l'exposition de l'échantillon à une seconde impulsion lumineuse incidente ( $IL_2$ ) présentant sensiblement la même incidence que la première, dont les
- 20 ondes lumineuses sont comprises dans une deuxième gamme de fréquence, cette impulsion ( $IL_2$ ) étant émise par une seconde source lumineuse optoélectronique ( $SL_2$ ),
- une deuxième mesure de l'intensité transmise de ladite deuxième impulsion après son passage au travers dudit échantillon,
- 25 - l'analyse des résultats stockés dans ladite mémoire.

2. Procédé selon la revendication 1,

caractérisé en ce qu'il comprend une succession de séquences opératoires et une analyse comparative des résultats de ces séquences.

30

3. Procédé selon l'une des revendications 1 et 2,  
caractérisé en ce que la durée des susdites impulsions lumineuses ( $IL_1$ ,  $IL_2$ ) est  
de l'ordre d'un dixième de milliseconde à quelques millisecondes.

5 4. Procédé selon l'une des revendications précédentes,  
caractérisé en ce qu'il comprend en outre, au cours de l'une des deux premières  
mesures, une détermination de la fluorescence de l'échantillon.

10 5. Procédé selon l'une des revendications précédentes,  
caractérisé en ce qu'il comprend en outre une phase d'exposition de  
l'échantillon à une troisième impulsion lumineuse ( $IL_3$ ) et une troisième  
mesure de type néphélométrique.

15 6. Procédé selon l'une des revendications précédentes,  
caractérisé en ce que les susdites mesures sont effectuées à l'aide de plusieurs  
détecteurs dont l'un est spécifiquement utilisé pour la détermination de la  
fluorescence.

20 7. Procédé selon la revendication 6,  
caractérisé en ce que la mesure de la fluorescence est obtenue par la  
conjugaison du filtrage de l'une des susdites impulsions de lumière incidente  
par un filtre passe-bas qui accentue la lumière verte mais ne laisse pas passer  
la lumière bleue et d'un filtrage de la lumière transmise en réponse à ladite  
impulsion par un filtre passe-haut qui laisse passer la lumière bleue engendrée  
25 par la fluorescence.

30 8. Procédé selon la revendication 5,  
caractérisé en ce que la troisième impulsion ( $IL_3$ ) est orientée  
perpendiculairement aux deux autres et que les mesures sont effectuées par un  
même détecteur (DO).



9. Procédé selon la revendication 8,  
caractérisé en ce que les susdites mesures sont de type spectrophotométrique.

10. Procédé selon l'une des revendications précédentes,  
5 caractérisé en ce que l'analyse des résultats s'effectue grâce à une table de  
vérité préalablement mémorisée.

11. Dispositif pour la mise en oeuvre du procédé selon l'une des  
revendications précédentes,  
10 caractérisé en ce qu'il comprend :

- une première source lumineuse ( $SL_1$ ) émettant dans une première gamme de  
longueur d'onde, un faisceau lumineux appliqué par l'intermédiaire d'un  
premier guide optique (4), à une tête d'émission (3) axée sur un récipient  
15 transparent (2) contenant un échantillon (1) à analyser,
- au moins une deuxième source lumineuse ( $SL_2$ ) émettant dans une  
deuxième gamme de longueur d'onde, un faisceau lumineux appliqué à  
ladite tête d'émission (3),
- au moins un détecteur optoélectronique (DO) placé dans l'axe de la tête (3)  
20 en un emplacement situé du côté du récipient situé à l'opposé de ladite tête  
(3),
- un microprocesseur (MP) pilotant lesdites sources lumineuses ( $SL_1$ ,  $SL_2$ ) et  
ledit détecteur (DO), de manière à commander la susdite séquence  
opératoire, ce microprocesseur (MP) étant programmé pour effectuer une  
25 analyse des résultats des mesures effectuées par le détecteur.

12. Dispositif selon la revendication 11,  
caractérisé en ce que les sources lumineuses ( $SL_1$ ,  $SL_2$ ) comprennent chacune  
une diode électroluminescente ( $D_1$ ,  $D_2$ ) et un filtre optique ( $F_1$ ,  $F_2$ ).

30

13. Dispositif selon l'une des revendications 11 et 12, caractérisé en ce que le susdit détecteur (DO) est de type spectrophotométrique.

5           14. Dispositif selon l'une des revendications 11 à 13, caractérisé en ce qu'il comprend une troisième source lumineuse (SL<sub>3</sub>) reliée par l'intermédiaire d'un troisième guide optique (6) à une tête d'émission (7) axée sur le récipient transparent (2), perpendiculairement à l'axe de la susdite première tête (3), cette troisième source lumineuse (SL<sub>3</sub>) servant à effectuer  
10           une mesure néphélométrique et étant pilotée par ledit processeur (MP).

          15. Dispositif selon l'une des revendications 11 à 14, caractérisé en ce qu'il est intégré au poste de mesure d'un appareil d'analyse automatique faisant intervenir une pluralité de cuvettes transparentes (C)  
15           destinées à contenir chacune un échantillon liquide à analyser, ces cuvettes (C) étant fixées sur une bande support (B) défilant successivement dans un poste d'incision (23) de la bande (B), un poste de pipetage (24), ledit poste de mesure et un poste de récupération de la bande (B) munie de ses cuvettes usagées.

FIG. 1

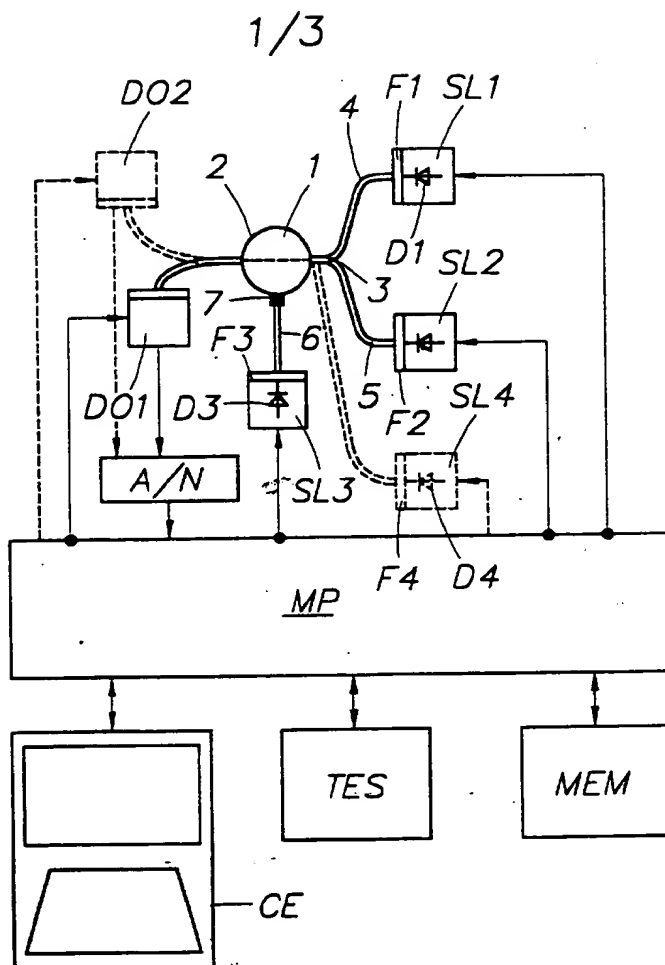


FIG. 3

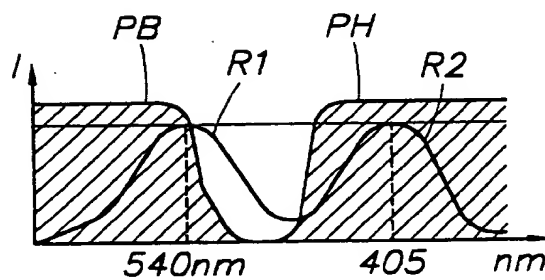


FIG. 2

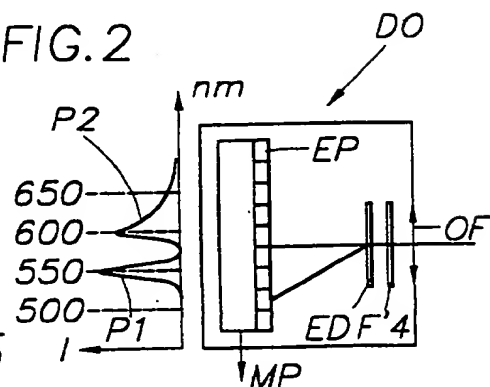


FIG. 4

2/3

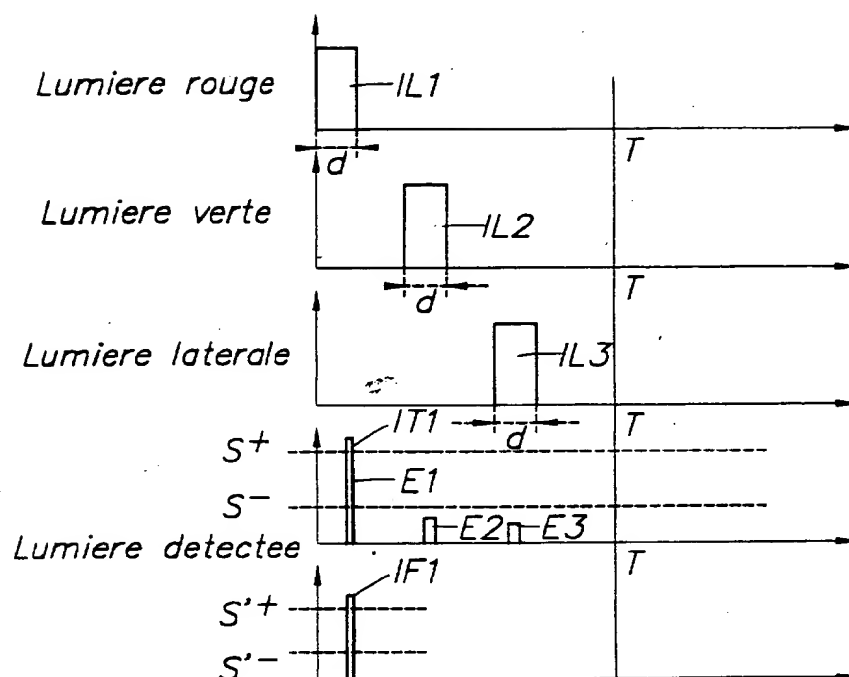
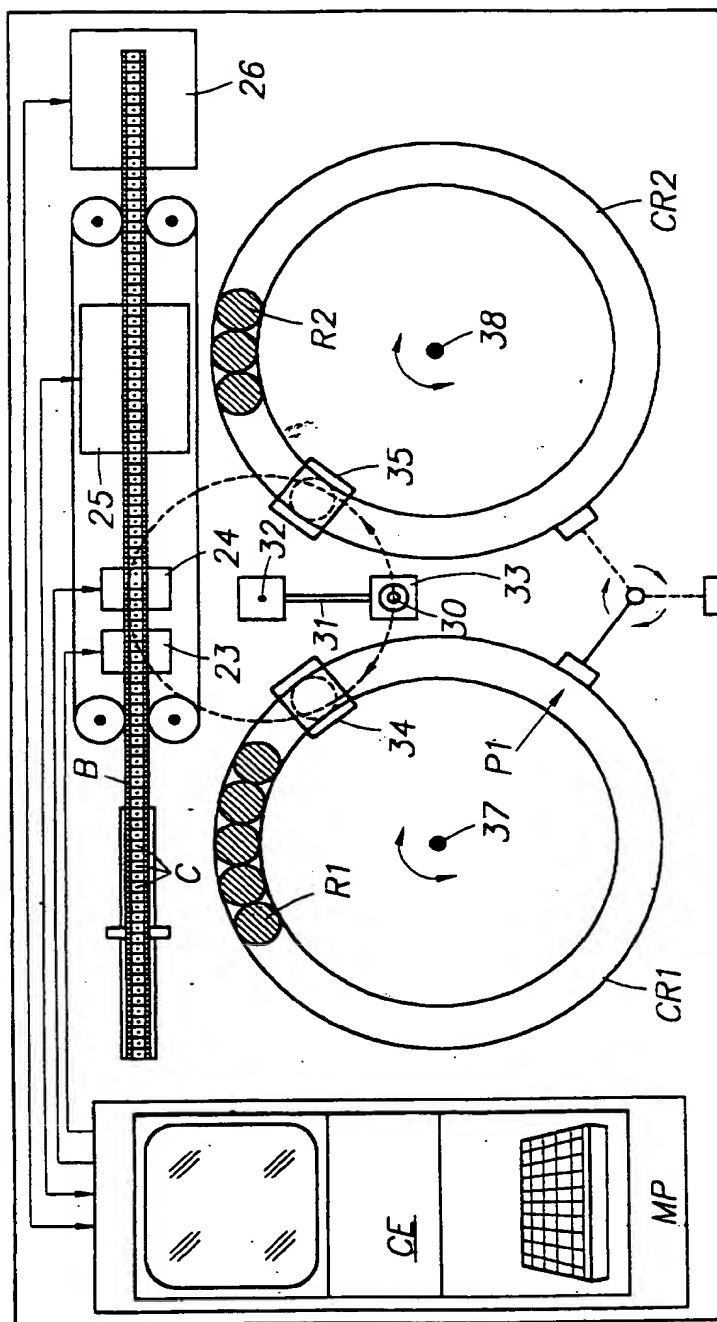


FIG. 5

nombre de bacteries	faible $<S^-$	plus important $[S^- S^+]$	important $>S^+$
LB	-1	0	+1
LV	+1	0	-1
Nephelometrie N	-1	0	+1
Fluorescence F	+1	0	-1

3/3

FIG. 6



REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIETE INDUSTRIELLERAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

2792725

N° d'enregistrement  
nationalFA 571329  
FR 9905226

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	US 5 489 977 A (WINSLOW GREGORY A ET AL) 6 février 1996 (1996-02-06) * colonne 3, ligne 30 - colonne 4, ligne 43; figure 1 *	1-4,6,11
X	US 5 013 155 A (RYBAK FRANKLYN M) 7 mai 1991 (1991-05-07) * colonne 2, ligne 32 - colonne 3, ligne 10 * * colonne 3, ligne 50 - colonne 4, ligne 11; figures 4,5 *	1,3
X	WO 81 02633 A (BAXTER TRAVENOL LAB) 17 septembre 1981 (1981-09-17) * page 6, ligne 2 - page 9, ligne 15; figures 1,3 *	1,3
X	EP 0 635 570 A (BECTON DICKINSON CO) 25 janvier 1995 (1995-01-25) * colonne 3, ligne 23 - colonne 4, ligne 6 *	1
A	* colonne 5, ligne 45 - colonne 6, ligne 54; figure 1 *	5
X	EP 0 303 132 A (FRESENIUS AG) 15 février 1989 (1989-02-15) * colonne 3, ligne 32 - colonne 4, ligne 29 * * colonne 6, ligne 47 - ligne 49; figure 3A *	1,3
A	EP 0 706 043 A (OPTICAL SOLUTIONS INC) 10 avril 1996 (1996-04-10) * figure 1 *	11
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
22 décembre 1999		Tabellion, M
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		

1

EPO FORM 1603 03/92 (poc13)

FIG. 1

1/3

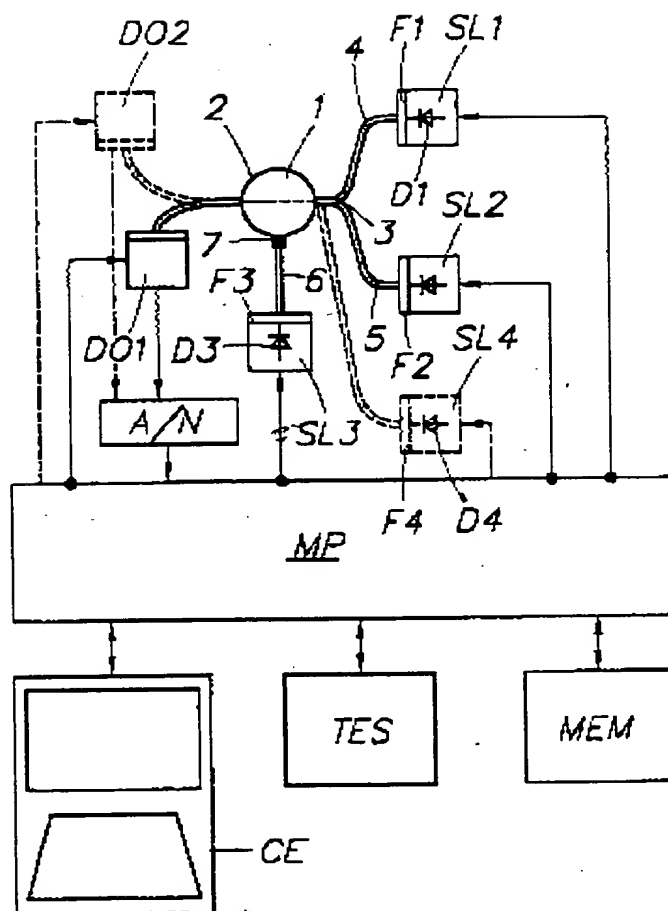


FIG. 3

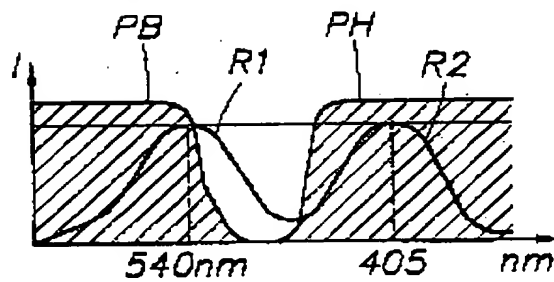


FIG. 2

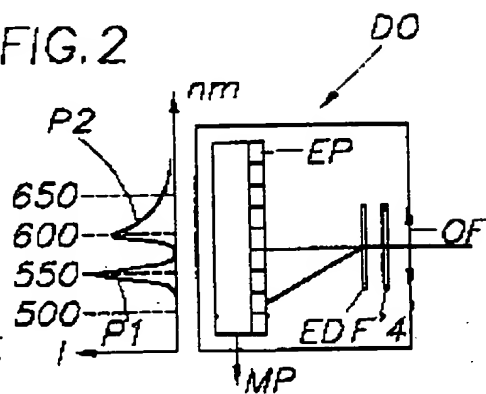


FIG. 4

2/3

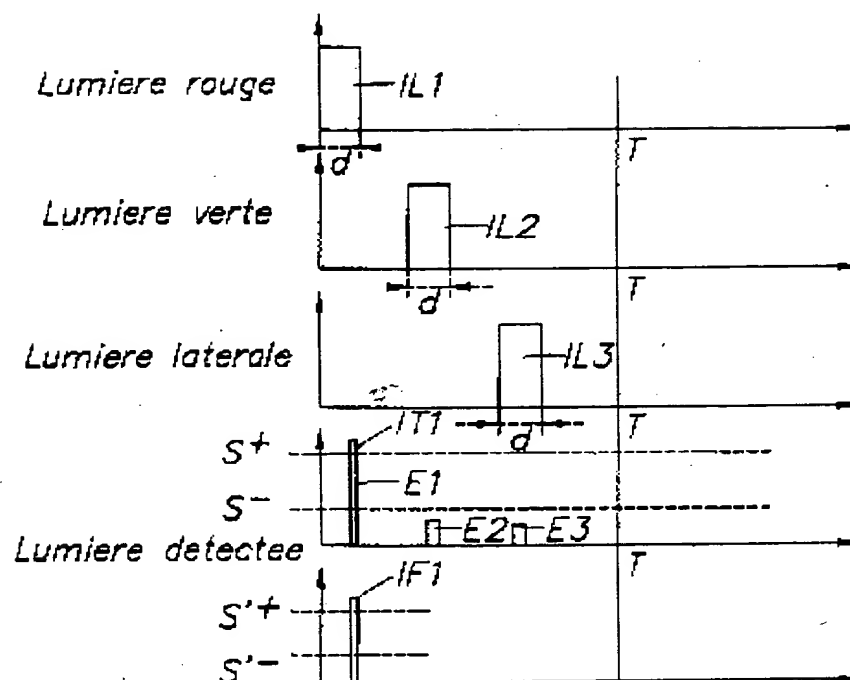
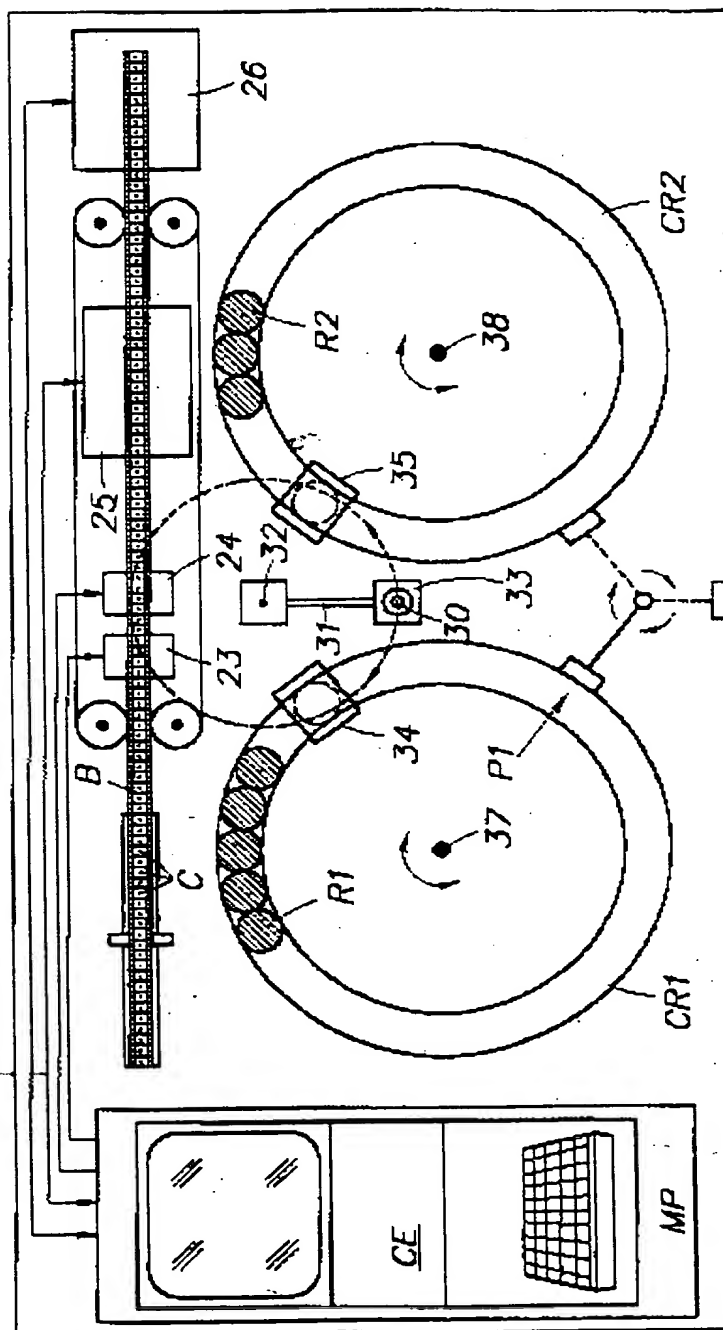


FIG. 5

nombre de bacteries	faible $<S^-$	plus important $[S^- S^+]$	important $>S^+$
LB	-1	0	+1
LV	+1	0	-1
Nephelometrie N	-1	0	+1
Fluorescence F	+1	0	-1



FIG. 6





DERWENT-ACC-NO: 2001-010122

DERWENT-WEEK: 200312

COPYRIGHT 1999 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Detecting variation in optical  
properties of liquid sample comprises sequentially  
measuring light transmitted from two different light sources in  
short time

INVENTOR: ABOU-SALEH, K; FERE, P ; ROUSSEAU, A ; ABOU, S K

PATENT-ASSIGNEE: STAGO INT[STAGN] , JUNIOR INSTR  
SA[JUNIN]

PRIORITY-DATA: 1999FR-0005226 (April 23, 1999)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PAGES	PUB-DATE	MAIN-IPC
JP 2002543382 W		December 17, 2002	N/A
027	G01N	021/51	
FR 2792725 A1		October 27, 2000	N/A
020	G01N	021/51	
WO 200065332 A1		November 2, 2000	F
000	G01N	021/51	
EP 1173748 A1		January 23, 2002	F
000	G01N	021/51	

DESIGNATED-STATES: JP US AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR  
IE IT LU MC NL PT SE  
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE

APPLICATION-DATA:

PUB-NO	APPL-DESCRIPTOR	APPL-NO
JP2002543382W	N/A	
2000JP-0614021	April 21, 2000	
JP2002543382W	N/A	
2000WO-FR01070	April 21, 2000	
JP2002543382W	Based on	WO 200065332



	N/A	
FR 2792725A1	N/A	
1999FR-0005226	April 23, 1999	
WO 200065332A1	N/A	
2000WO-FR01070	April 21, 2000	
EP 1173748A1	N/A	
2000EP-0922722	April 21, 2000	
EP 1173748A1	N/A	
2000WO-FR01070	April 21, 2000	
EP 1173748A1	Based on	WO 200065332
	N/A	

INT-CL (IPC): C12M001/06, G01N021/31 , G01N021/51 ,  
G01N021/64 ,  
G01N033/48 , G01N035/00 , G01N035/02

ABSTRACTED-PUB-NO: FR 2792725A

# BASIC-ABSTRACT:

NOVELTY - Method (I) for detecting a variation in the optical properties of a liquid sample comprises performing the following sequence of operations in 1-10 ms:

- (a) exposing the sample to a pulse of light (L1) in a first frequency range;
- (b) measuring the light transmitted through the sample using a detector in the path of L1;
- (c) storing the result in a memory;
- (d) exposing the sample to a pulse of light (L2) in a second frequency range from the same point as L1;
- (e) measuring the light transmitted through the sample; and
- (f) analyzing the results stored in the memory.

DETAILED DESCRIPTION - An INDEPENDENT CLAIM is also included for apparatus for performing method (I) comprising an L1-emitting light



source coupled via an optical waveguide to an emission head aligned with a transparent sample container, an L2-emitting light source coupled via an optical waveguide to the emission head, an electro-optic detector located in line with the emission head but on the other side of the sample container and a microprocessor that controls the light sources and detector to perform the sequence of operations and is programmed to analyze the results.

USE - The method is useful for detecting variations in optical properties, e.g. colorimetric variations, in the course of chemical and/or biological analyses, especially for detecting microorganisms, e.g. bacteria or yeasts, in biological samples.

ADVANTAGE - The sequence of operations is performed in a short time using apparatus with no moving parts.

DESCRIPTION OF DRAWING(S) - The figure shows an apparatus for performing method (I), comprising: an L1-emitting light source (SL1) coupled via an optical waveguide to an emission head aligned with a transparent sample container; an L2-emitting light source (SL2) coupled via an optical waveguide to the emission head; an electro-optic detector (DO1) located in line with the emission head but on the other side of the sample container; and a microprocessor (MP) that controls the light sources and detector to perform the sequence of operations and is programmed to analyze the results.

Sample container 2

Emission head 3

Optical waveguide. 4





CHOSEN-DRAWING: Dwg.1/3

TITLE-TERMS: DETECT VARIATION OPTICAL PROPERTIES LIQUID  
SAMPLE COMPRISE

SEQUENCE MEASURE LIGHT TRANSMIT TWO LIGHT  
SOURCE SHORT TIME

DERWENT-CLASS: B04 D16 S03

CPI-CODES: B04-F09; B04-F10; B11-C07B1; B12-K04A4;  
D05-H05; D05-H09; D05-H14;

EPI-CODES: S03-E04B; S03-E04C2; S03-E04D; S03-E15;

CHEMICAL-CODES:

Chemical Indexing M1 \*01\*

Fragmentation Code

M423 M424 M740 M750 M905 N102 Q233

Specfic Compounds

A00GTK A00GTA

Chemical Indexing M6 \*02\*

Fragmentation Code

M905 Q233 R514 R515 R521 R635

SECONDARY-ACC-NO:

CPI Secondary Accession Numbers: C2001-002697

Non-CPI Secondary Accession Numbers: N2001-007662

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**